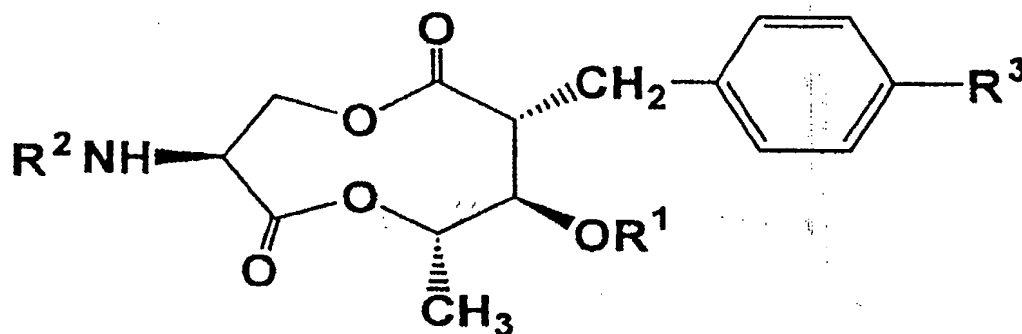


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 321/00, 405/12, A61K 31/335, 31/44, 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO99/40081 (43) 国際公開日 1999年8月12日(12.08.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00541 (22) 国際出願日 1999年2月8日(08.02.99) (30) 優先権データ 特願平10/26257 1998年2月6日(06.02.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.)[JP/JP] 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 阪中 治(SAKANAKA, Osamu)[JP/JP] 三友宏一(MITOMO, Koichi)[JP/JP] 田村隆由(TAMURA, Takayoshi)[JP/JP] 村井 安(MURAI, Yasushi)[JP/JP] 飯沼勝春(IINUMA, Katsuharu)[JP/JP] 〒250-0852 神奈川県小田原市栢山788番地 明治製菓株式会社 薬品技術研究所内 Kanagawa, (JP) 寺岡 豪(TERAOKA, Takeshi)[JP/JP] 葛原喜久子(KUZUHARA, Kikuko)[JP/JP]	御子柴春樹(MIKOSHIBA, Haruki)[JP/JP] 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP) 谷口 誠(TANIGUCHI, Makoto)[JP/JP] 〒596-0827 大阪府岸和田市上松町1201-3 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書 明細書とは別に規則13の2に基づいて提出された生物材料の寄託に関する表示。	

(54)Title: NOVEL ANTIFUNGAL COMPOUNDS AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54)発明の名称 新規抗真菌化合物とその製法

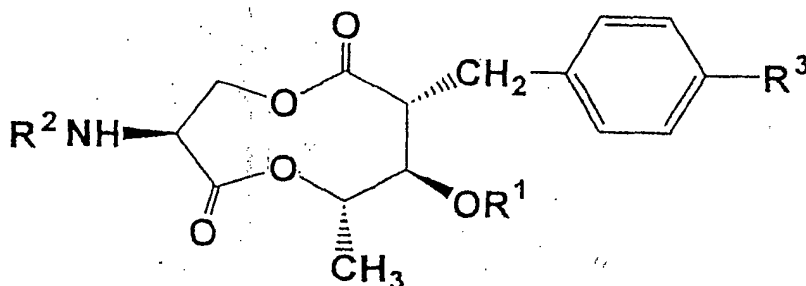


(I)

(57) Abstract

Compounds represented by general formula (I) which have potent antifungal activity without showing any chemical injury to man, beast or agricultural/horticultural plants to which the compounds are to be applied and show high photostability, wherein R¹ represents isobutyryl, tigloyl, isovaleryl or 2-methylbutanoyl; R² represents hydrogen, aromatic carboxylate or an amino-protective group; and R³ represents hydrogen, nitro, amino, acylamino or N,N-dialkylamino (provided that the case where R¹ is isobutyryl, tigloyl, isovaleryl or 2-methylbutanoyl and R³ is hydrogen, and then R² is 3-hydroxypicolinate, 3-hydroxy-4-methoxypicolinate or 3,4-dimethoxypicolinate is excluded).

上記の式 (I) の化合物は、強力な抗真菌活性を有し、かつ、病害駆除の対象である人畜や農園芸植物に対して薬害を及ぼさず、さらに、光安定性の高い特質を有する。



(I)

[式中、R¹はイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、

R²は水素原子、芳香族カルボン酸残基、またはアミノ保護基を表し、

R³は水素原子、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、またはN, N-ジアルキルアミノ基を表す(但し、R¹がイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基であって、R³が水素原子であるとき、R²が3-ヒドロキシピコリン酸残基、3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸残基、または3, 4-ジメトキシピコリン酸残基である場合を除く)]

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア

LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン

SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

新規抗真菌化合物とその製法

[発明の背景]

発明の分野

本発明は抗真菌活性を有する新規な化合物またはその塩、その製造法、およびその用途に関するものである。

背景技術

真菌による種々の病気は、人間や動物の健康並びに農業に対し甚大な被害を与えている。このため、真菌に対して有用な化合物およびそれらの化合物を有効成分とする抗真菌剤を提供すること、およびこれらの化合物の有利な製造法を見出すことが常に求められている。

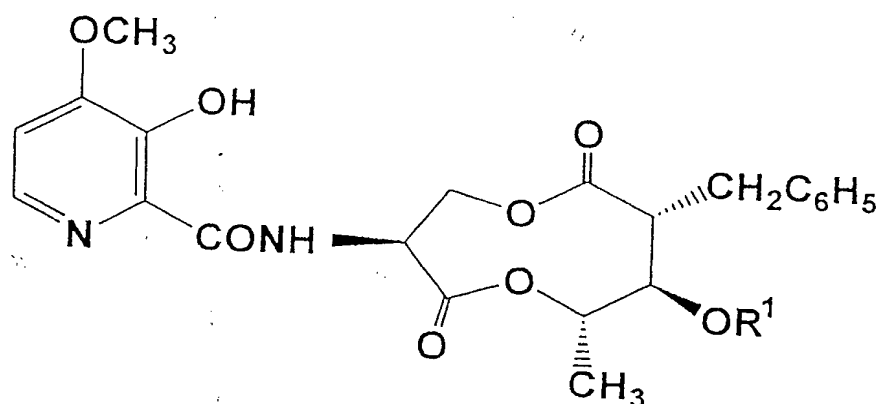
例えば、真菌のある種のものは、ヒトや動物に対して病原性を示し真菌感染症の起因とされている。真菌の病原性は概ね弱いものであるが、抵抗力の低下した状態の患者には重篤な症状を来すことがある。その為、その治療に有用な新規薬剤の開発が期待されている。また、真菌のある種のものは植物病原菌として知られており、植物病防御の面でも新たな農園芸用抗真菌剤の開発が待たれている。更に、最近の住宅事情を反映して、住宅への糸状菌の侵入が問題となっている。特に、糸状菌の進入は、ヒトにアレルギーなどの症状をもたらすことがあり、そのような症状の発生を未然に防止するための抗真菌剤、特に新規防カビ剤の開発が待たれている。

従来、これらの問題点を克服すべく種々の抗真菌剤が開発されており、一定の成果が得られている。

しかし、環境および人・動植物への安全性を備え、そして有効性の高い抗真菌

剤の開発が更に望まれている。そして農園芸植物用としては、高い抗真菌性を有するとともに光安定性の優れた抗真菌剤の開発が特に望まれている。

一方、特開平7-233165号には、下記の式(I I)で示される化合物の一部が開示されている。一般に式(I I)の化合物をUK-2と呼ぶ。



UK2A	$R^1 = -COCH(CH_3)_2$
UK2B	$R^1 = -COC(CH_3)=CHCH_3$
UK2C	$R^1 = -COCH_2CH(CH_3)_2$
UK2D	$R^1 = -COCH(CH_3)CH_2CH_3$

(I I)

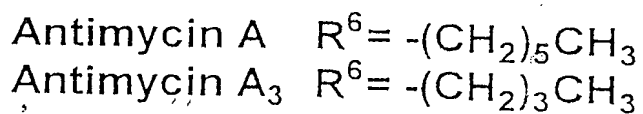
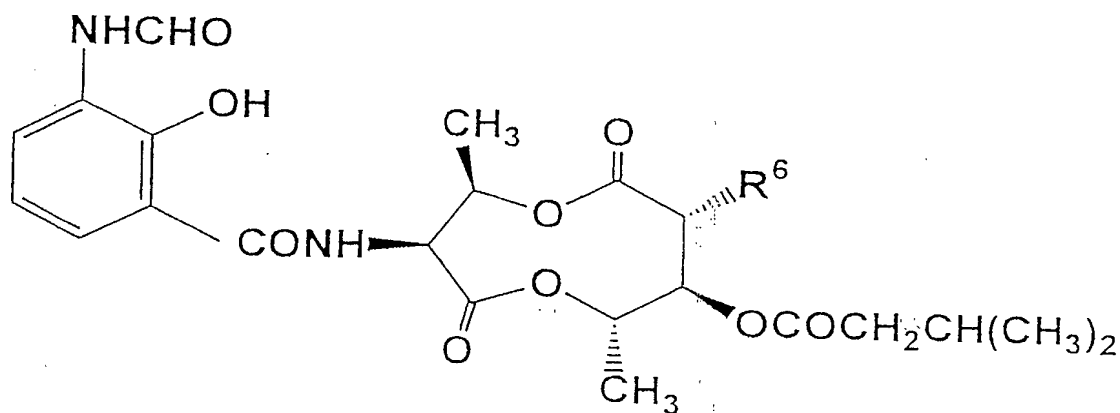
[式中、

R^1 が直鎖もしくは分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基または不飽和脂肪族炭化水素基を表す]

例えば、特開平7-233165号には、上記の式(I I)において、 R^1 がイソブチリル基である化合物(以下、UK-2Aと呼ぶ)、 R^1 がチグロイル基である化合物(以下、UK-2Bと呼ぶ)、 R^1 がイソバレリル基である化合物(以下、UK-2Cと呼ぶ)、 R^1 が2-メチルブタノイル基である化合物(以下、UK-2Dと呼ぶ)が、実施例化合物として開示されている。

上記公開公報においては、UK-2は真菌に対して抗真菌活性を有し、医療用抗真菌剤、農園芸用防カビ剤および工業用防カビ剤の有効成分として有用であることが記載されている。

特に、UK-2は、同じく9員環ジラクトン構造を有し、下記の式(III)で表される構造を有するアンチマイシン類に比較して、カンジダなどの酵母やアスペルギルス、ペニシリウム、ムコール、クラドスポリウム、リゾプス、スクレロチナ、トリコデルマなどの糸状菌を含む真菌に対して、同等以上の強い抗菌活性を有し、かつ、P388などの培養細胞に対する細胞障害性がアンチマイシン類に比較して遥かに低くその有用性が期待されている。



(III)

さらに、上記公開公報では、ストレプトバーティシリウムに属する微生物より発酵生産物としてUK-2を単離生成することが記載されている。

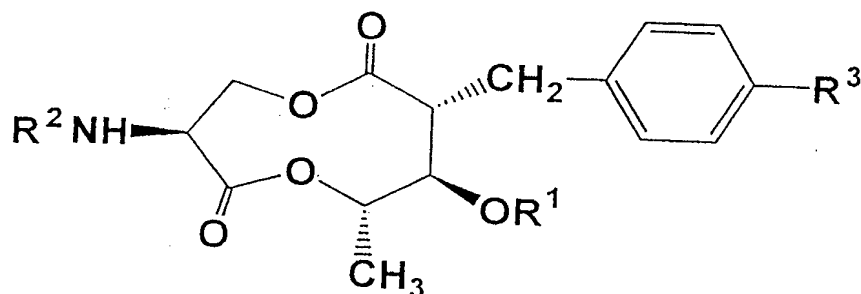
また、「Tetrahedron Letters 39(1998)4363-4366」には、UK-2の合成について開示されている。

[発明の概要]

本発明者は、今般、UK-2を出発物質とした新規化合物が、真菌由来の病害に対して強力な抗真菌活性を有し、かつ、病害駆除の対象である人畜や農園芸植物に対して薬害を及ぼさず、さらに、農園芸植物に用いた場合でも光安定性の高い特質を有するとの知見を得た。本発明は、かかる知見に基づくものである。

よって、本発明は、真菌由来の病害の予防駆除に有用な新規化合物、その製造法およびその新規化合物を用いた新規な抗真菌剤の提供をその目的としている。

そして、本発明による化合物は、下記の式 (I) で表されるものである：



(I)

[式中、

R^1 はイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、

R^2 は水素原子、芳香族カルボン酸残基、またはアミノ保護基を表し、

R^3 は水素原子、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、またはN, N-ジアルキルアミノ基を表す（但し、 R^1 がイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基であって、 R^3 が水素原子であるとき、 R^2 が3-ヒドロキシピコリン酸残基、3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン

酸残基、または3, 4-ジメトキシピコリン酸残基である場合を除く)]

[発明の具体的な説明]

微生物の寄託

式(I I)の化合物を産出する微生物である *Streptoverticillium* sp. SAM208 4菌株は、FERM BP-6446のもと、工業技術院生命工学技術研究所(日本国茨城県つくば市東1丁目1番3号)に寄託されている。この寄託の寄託者はサントリー株式会社(日本国大阪市北区堂島浜2丁目1番地40号)である。また、この寄託の原寄託は平成6年2月17日付け、受託番号FERM P-14154であり、ブタペスト条約に基づく寄託への移管請求の受領日は平成10年8月3日である。

定義

本明細書においては、基または基の一部としてのアルキル基およびアルコキシ基は、直鎖状、分岐鎖状のいずれであってもよい。本明細書において、ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味するものとする。

式(1)の化合物

式(1)において、 R^1 はイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表す。

また、 R^2 は、水素原子、芳香族カルボン酸残基、またはアミノ保護基を表す。

また、 R^3 は、水素原子、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、またはN, N-ジアルキルアミノ基を表す。ただし、 R^1 がイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基であって、 R^3 が水素原子であるとき、 R^2 が3-ヒドロキシピコリン酸残基、3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸残基あるいは3, 4-ジメトキシピコリン酸残基である化合物は本発明の範囲より除かれる。

R^2 が表す芳香族カルボン酸残基とは、好ましくは芳香族複素環カルボン酸残基または安息香酸残基(即ちベンゾイル基)である。芳香族複素環カルボン酸残

基の具体例としては、ピコリン酸残基、ニコチン酸残基、4-キノリンカルボン酸残基、5-ピリミジンカルボン酸残基、2-キノキサリンカルボン酸残基が挙げられる。

これら芳香族カルボン酸残基の有する芳香環上の一以上の水素原子は置換されていてもよい。置換基としては、例えば、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基（好ましくは、ジメチルアミノ）、ホルミルアミノ基、C₁₋₆アルキル基（好ましくは、C₁₋₄アルキル基、より好ましくはメチルまたはエチル）、C₁₋₆アルコキシ基（好ましくは、C₁₋₄アルコキシ基、より好ましくは、メトキシまたはエトキシ）、ベンジルオキシ基、C₁₋₁₀脂肪族アシルオキシ基（脂肪族アシルオキシ基の持つアルキル基上の一以上の水素原子は置換されていてもよく、置換基としては、例えば、カルボキシ基、ベンジルオキシカルボニル基、C₁₋₄アルキルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基が挙げられる）、ベンゾイルオキシ基、C₁₋₄アルキルオキシカルボニルオキシ基、(C₁₋₄)アルキルオキシカルボニル(C₁₋₄)アルキルオキシ基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル(C₁₋₄)アルキルオキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基、ジ(C₁₋₆)アルキルホスホリルオキシ基、ジフェニルホスホリルオキシ基が挙げられる。

芳香族カルボン酸残基の好ましい具体例としては、

- (1) ヒドロキシ安息香酸残基（好ましくは、2-ヒドロキシ安息香酸残基）、
- (2) ピコリン酸残基であって、

ヒドロキシ基、

C₁₋₆アルコキシ基（好ましくはC₁₋₄アルコキシ基、より好ましくはメトキシまたはエトキシである）、

ベンジルオキシ基、

C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基（好ましくはC₁₋₄アルキルカルボニル

オキシ基、より好ましくはアセチルオキシまたはプロピオニルオキシであり、またアルキル基部分はさらにベンジルオキシカルボニルアミノにより置換されていてもよい）、

ベンゾイルオキシ基、

C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ基（好ましくはC₁₋₄アルコキシカルボニルオキシ基である）、

C₁₋₆アルキルオキシカルボニルC₁₋₁₀アルキルカルボニルオキシ基（好ましくは、C₁₋₄アルキル（より好ましくはメチルまたはエチル）オキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル（好ましくはC₁₋₈アルキル、より好ましくはC₁₋₆アルキル）カルボニルオキシ基）、

ベンジルオキシカルボニルC₁₋₁₀アルキルカルボニルオキシ基、

カルボキシC₁₋₁₀アルキル（好ましくはC₁₋₆アルキル）カルボニルオキシ基、

C₁₋₆アルキルホスホリルオキシ基、

ジ（C₁₋₆）アルキルホスホリルオキシ基、および

ジフェニルホスホリルオキシ基、

からなる群から選択される一または二以上の置換基で置換されたピコリン酸残基、

（3）ヒドロキシ基で置換されたニコチン酸残基（好ましくは2-ヒドロキシニコチン酸残基）、

（4）キノリンカルボン酸残基（好ましくは4-キノリンカルボン酸残基）であって、

ヒドロキシ基および

C₁₋₆アルキル基（好ましくはC₁₋₄アルキル、より好ましくはメチルまたはエチルである）

からなる群から選択される一または二以上の置換基で置換されたキノリンカルボ

ン酸残基、

(5) ヒドロキシ基で置換されたピリミジンカルボン酸残基（好ましくは4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボン酸残基）、および

(6) ヒドロキシ基で置換されたキノキサリンカルボン酸残基（好ましくは3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボン酸残基）

が挙げられる。

本発明の好ましい態様によれば、(1) ヒドロキシ安息香酸残基は、さらに一または二以上の置換基で置換されていてもよく、置換基の例としては、ニトロ基、アミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはジC₁₋₄アルキルアミノ、より好ましくはメチルまたはエチルである）、ホルミルアミノ基、ハロゲン原子、およびC₁₋₆アルコキシ基（好ましくはC₁₋₄アルコキシ基、より好ましくはメトキシまたはエトキシである）が挙げられる。

さらに、本発明の好ましい態様によれば、(2) ピコリン酸残基のより好ましい例としてはC₁₋₆アルコキシ基（最も好ましくはメトキシ基）で置換されたものが挙げられ、さらに好ましい例としてはC₁₋₆アルコキシ基で置換され、さらにヒドロキシ基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニルC₁₋₁₀アルキルカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルC₁₋₁₀アルキルカルボニルオキシ基、カルボキシC₁₋₁₀アルキルカルボニルオキシ基、ジ(C₁₋₆)アルキルホスホリルオキシ基、またはジフェニルホスホリルオキシ基で置換されたものが挙げられる。とりわけ、その4位にC₁₋₆アルコキシ基を有し、さらに上記他の置換基をその3位に有するピコリン酸残基が挙げられる。

R²が表すアミノ保護基は、通常のアミノ保護基のうち、還元条件または酸処理により除去脱離が可能な保護基をいう。好ましいアミノ保護基は、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、メトキシ

カルボニル基、 α -ブチルオキシカルボニル基が挙げられる。更に好ましいアミノ保護基は、ベンジルオキシカルボニル基である。

R^3 が表すアシルアミノ基の持つアシルとは、例えば C_{1-6} 飽和ならびに不飽和脂肪族アシル基（好ましくは、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基）、芳香族アシル基（好ましくは置換基を有してもよいベンゾイル基、例えばベンゾイル基、 p -メトキシベンゾイル基、 p -ニトロベンゾイル基）が挙げられ、特に好ましくは、ホルミル基が挙げられる。

R^3 が表す N 、 N -ジアルキルアミノ基の持つアルキルとは、例えば C_{1-4} アルキル基（好ましくは、メチル基、エチル基）が挙げられる。

本発明による式（I）の化合物のうち、好ましい化合物群は次のとおりである。

式（I）において、 R^1 が、イソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、 R^2 が水素原子、芳香族カルボン酸残基、またはアミノ保護基を表し、 R^3 が水素原子を表す化合物群が挙げられる。また、別の化合物群としては、式（I）において R^1 が、イソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、 R^2 が3位にヒドロキシ基および4位にメトキシ基を持つピコリニル基を表し、 R^3 がニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、または N 、 N -ジアルキルアミノ基を表す化合物群が挙げられる。

さらに好ましい化合物群としては、式（I）において、 R^1 が、イソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、 R^2 が、3位にアシルオキシ基および4位にメトキシ基を持つピコリニル基、3位にアセトキシ基および4位にメトキシ基を持つピコリニル基、3位にジ（ C_{1-6} ）アルキルホスホリルオキシ基および4位にメトキシ基を持つピコリニル基、3位にジフェニルホスホリルオキシ基および4位にメトキシ基を持つピコリニル基を表し、 R^3 が水素原子を表す化合物、 R^1 がイソブチリル基、チグロ

イル基、イソバレリル基、または2-メチルブタノイル基を表し、 R^2 が3位にヒドロキシ基および4位にメトキシ基を持つピコリニル基を表し、 R^3 がホルミルアミノ基、またはN, N-ジメチルアミノ基を表す化合物が挙げられる。

これらの好ましい化合物群は、3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリニル残基の中の水酸基をアシル基で保護することにより、UK-2の優れた抗真菌活性を有するとともに、化合物自体の光安定性を著しく改善することができた。

本発明の別の態様によれば、式(I)の化合物は、塩として存在することができる。

その塩としては、例えば薬学的に許容可能な塩があげられる。それらの塩の具体例としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、並びにアンモニアおよび適切な無毒性アミンとの塩、例えば C_{1-6} アルキルアミン（例えばトリエチルアミン）塩、 C_{1-6} アルカノールアミン（例えばジエタノールアミンまたはトリエタノールアミン）塩、プロカイン塩、シクロヘキシルアミン（例えばジシクロヘキシルアミン）塩、ベンジルアミン（例えばN-メチルベンジルアミン、N-エチルベンジルアミン、N-ベンジル- β -フェネチルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンまたはジベンジルアミン）塩および複素環アミン（例えばモルホリン、N-エチルピリジン）塩、またはフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、炭酸塩のような無機酸塩、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、安息香酸、マンデル酸、酪酸、マレイン酸、プロピオン酸、蟻酸、リンゴ酸のようなカルボン酸塩、アルギニン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸塩のようなアミノ酸塩、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸のような有機酸塩等、が挙げられる。

式（I）の化合物の製造

式（I）の化合物は、UK-2を出発物質として種々の化学反応を行うことによって製造することがきできる。従って、本発明の別の態様によれば、式（I）の化合物およびその塩の製造方法が提供される。

本発明者らは、前記した大きな特長を有するUK-2を出発物質として、更に有用性の高い新規誘導体の造出を目指して以下のような検討を重ねた結果、本発明を完成した。

UK-2は9員環ラクトン部分と置換ピリジン環部分がカルボン酸アミド結合を介して結合する形をとっている。本発明者らは、このカルボン酸アミド結合を化学的に切断して、アミノ基を有する9員環ラクトンを得ることに成功した。このアミノ化合物はUK-2誘導体を造出するうえでの重要中間体となり得るものである。更に本発明者らは、このアミノ化合物にUK-2とは異なる芳香族カルボン酸を縮合させ、抗真菌剤として有用な新規化合物を製造することに成功した。

カルボン酸アミド結合を化学的に切断する方法としては、酸やアルカリによる加水分解が一般的だが、この方法は高濃度の酸やアルカリとともに高い温度で長時間処理する必要がある、反応部位以外が酸やアルカリに安定である化合物にしか適用できない。UK-2は9員環ラクトン構造を含め、3つのカルボン酸エステル結合を持ったため、このような加水分解条件によって容易にそれらの結合が分解を受けてしまう。

このように非常に感受性の高い官能基を有する化合物中のカルボン酸アミド結合を他の部分を損なわずに切断するための化学試薬として、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート $(\text{CH}_3)_3\text{OBF}_4$ がよく利用される(Tetrahedron Letters, 1549, (1967))。

本発明者らも、先ずこの方法をUK-2に適用したが、反応はほとんど進行せず、若干の分解生成物を除いては、出発物質のUK-2を回収するに終わった。

一方、酸およびアルカリで非常に加水分解を受けやすい β -ラクタム環をもつペニシリン類やセファロスポリン類のそれぞれの6位および7位カルボン酸アミド結合を切断する方法としてイミノクロリドを経由するイミノエーテル化法が知られている。すなわち、先ず五塩化リンなどのクロル化剤で対応するイミノクロリドとし、次いでメタノールなどの低級アルコールと処理することによりイミノエーテルが生成、最後に水処理することによって、高収率でアシル基が切断された遊離アミノ体を得られる。

本発明者らは、このイミノエーテル化法をUK-2に適用したところ、下記に示すように、目的とするアミノ誘導体を得ることに成功した。このイミノエーテル化法を用いてUK-2からアミノ誘導体を得る方法は、UK-2、アンチマイシン類などにみられる化学的に非常に不安定な9員環ジラクトン構造を有する化合物での最初の成功例である。

本発明の好ましい態様によれば、式(I)の化合物は、下記の方法によって好ましくは製造することができる。

(1) 出発物質：

式(I)の化合物の出発物質としては、UK-2を用いることができる。UK-2は、ストレプトバーティシリウム (*Streptoverticillium*) に属する微生物から得ることができる。

ストレプトバーティシリウムに属する微生物は、土壌等の微生物分離源から常法に従って放線菌を分離し、次にこれらの菌株から前記の式(II)の化合物を産出する菌株を選択することにより得ることができる。

式(II)の化合物産出菌の一例としては、前記微生物寄託の欄で記載した、*Streptoverticillium* sp. SAM2084と命名された放線菌を挙げることができる。

微生物SAM2084の細菌の培養および培養液から式(II)の化合物であるUK-2を単離精製する方法は、特開平7-233165号の記載に準じて実施すること

ができる。

(2) 9員環ラクトン部分と置換ピリジン環部分とのカルボン酸アミド結合の化学的切断：

本発明の一の態様によれば、UK-2のカルボン酸アミド結合の化学的切断によってUK-2アミノ誘導体を製造することができる。また式R¹が式中で定義された基であり、R²が水素原子またはアミノ保護基であり、およびR³が水素原子、ニトロ基またはN，N-ジアルキルアミノ基である式(1)の化合物を製造することができる。本発明の態様によれば、出発原料であるUK-2を不活性有機溶媒に溶解しクロル化剤を加えて加熱還流して反応を行う。クロル化剤の添加量は、1モル当量～10モル当量、好ましくは2モル当量～3モル当量である。反応時間は、1時間～5時間、好ましくは1～3時間である。反応温度は、0℃～80℃、好ましくは30℃～40℃である。

この反応によって対応するイミノクロル体が形成される。反応終了後、反応液を-30℃～-20℃まで冷却する。冷却した反応液に、出発物質であるUK-2の10倍量～100倍量の低級アルコール(0℃～5℃に冷却したもの)を加えて反応させる。反応時間は、1時間～15時間、好ましくは2時間～3時間であり、反応温度は、0℃～50℃、好ましくは15℃～25℃である。これにより対応するイミノエーテル体が形成される。イミノエーテル体は水との処理により容易に加水分解を受けて、目的のUK-2アミノ誘導体が生成される。この化学反応については、下記の化学反応式1に示す通りである。

使用するクロル化剤は五塩化リンが代表的である。

使用する低級アルコールは、直鎖状または分岐鎖状のアルコール、例えば、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、イソブチルアルコールが挙げられる。

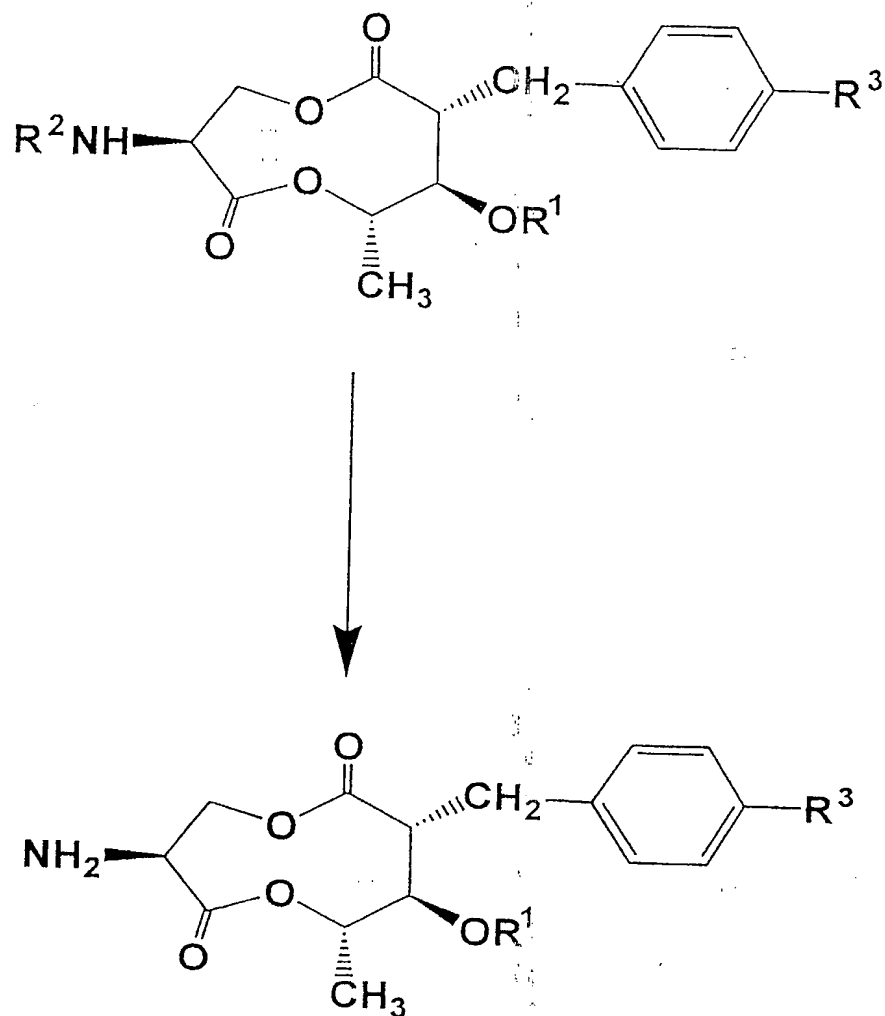
得られた9員環ジラクトン・UK-2アミノ誘導体は遊離アミノ基とジラクトン構

造が共存しており、分解を引き起こし易い。このため、この形で単離精製操作すること、および長期間保存することは問題である。

そこで、目的のUK-2アミノ誘導体の遊離アミノ基部分を塩、例えばp-トルエンスルホン酸塩や塩酸塩として、また導入かつ脱離の容易な保護基、例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、t-ブチルオキシカルボニル基などで保護した形で精製単離して保存し、使用直前にまたは反応系内で遊離アミノ基に戻して、縮合反応に供することが望ましい。

本発明の別の態様によれば、後記の方法によって得られる式(I)において、 R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 が芳香族カルボン酸残基であり、 R^3 がニトロ基またはN, N-ジアルキルアミノ基である化合物からも上記反応によって、対応するアミノ体およびそのアミノ保護体を得ることができる。

化学反応式 1 :



UK-2アミノ誘導体

(3)アシル化による式(I)の化合物の製造:

本発明の態様によれば、上記方法によって得られたUK-2アミノ誘導体は、任意の芳香族カルボン酸、芳香族カルボン酸クロリド、芳香族カルボン酸無水物、または芳香族カルボン酸活性エステル等と容易に反応する。

この反応によって、 R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 が芳香族カルボン酸残基であり、 R^3 が水素原子である式(I)の化合物を製造することができる。

例えば、UK-2アミノ誘導体と芳香族カルボン酸とを不活性溶媒中、脱水縮合試薬によって処理しエステル縮合反応を行うことで、対応する芳香族カルボン酸残基を有する式(I)の化合物を製造することができる。

脱水縮合試薬としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミドと1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとの併用、等が挙げられる。

また、芳香族カルボン酸の反応性を予め活性化させた、芳香族カルボン酸クロリド、芳香族カルボン酸無水物、芳香族カルボン酸活性エステルを用いる場合は、芳香族カルボン酸を塩化チオニルや五塩化リン等で処理した酸クロリド、クロル炭酸エステルやオキシ塩化リンなどとの酸無水物、N-ヒドロキシコハク酸イミドや2-メルカプトベンズチアゾールとの縮合によって、活性エステルなどにして用いる、手法が適用できる。

このような芳香族カルボン酸活性化体を不活性溶媒中、中性または弱塩基性条件下でUK-2アミノ誘導体と反応させて、容易に目的の芳香族カルボン酸アミドである式(I)の化合物を製造することができる。

本発明の別の態様によれば、 R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 がニトロ基、アシルアミノ基またはN, N-ジアルキルアミノ基である式(I)の化合物からも同様にして対応する芳香族カルボン酸アミド体が得

られる。

これらのカルボン酸アミド類は強い抗真菌活性を示し、また各種植物病に対して、薬害なく優れた予防あるいは治療効果を有することが実証された。特にアミド基が結合する炭素原子に隣接する炭素原子に水酸基を持ち、かつ1つ以上の窒素原子を環構成原子とする複素環カルボン酸誘導体、無置換または3位、5位が含窒素基（ニトロ基、ホルミルアミノ基、N，N-ジメチルアミノ基など）、クロールなどで置換されたサリチル酸誘導体が特に高い活性を示した。

(4) R^2 の表す芳香族カルボン酸残基の有する水酸基のアシル化：

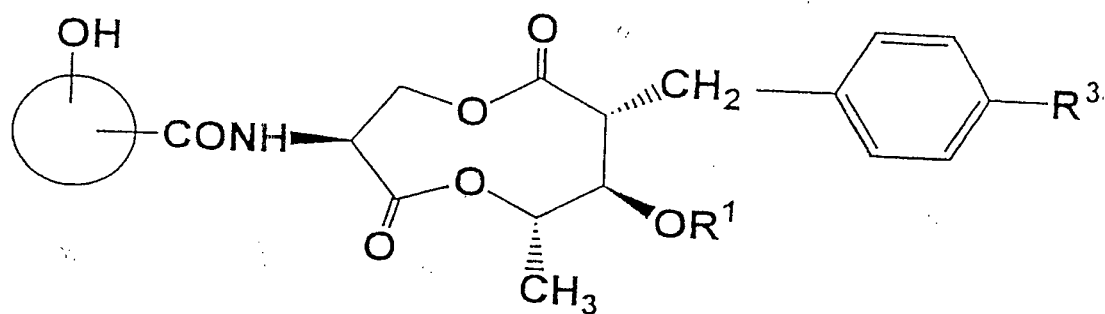
本発明の一の態様によれば、 R^1 および R^3 が式中で定義されたそれぞれの基であり、 R^2 が置換基としてアシルオキシ基を持つ芳香族カルボン酸残基である式(I)の化合物は、以下の方法によって製造することができる。

UK-2または、 R^1 および R^3 が式中で定義されたそれぞれの基であり、 R^2 が置換基として水酸基を持つ芳香族カルボン酸残基である式(I)の化合物（化合物A）を出発物質として用いる。これら出発物質に対して水酸基のアシル化を行う。このアシル化によって、 R^2 の表す芳香族カルボン酸残基の水酸基がアシル化された対応する式(I)の化合物（化合物B； $-COR^4$ は C_{1-6} 飽和ならびに不飽和脂肪族アシル基または芳香族アシル基を表す）がほぼ定量的収率で得られる。この化学反応については、下記の化学反応式2に示す通りである。

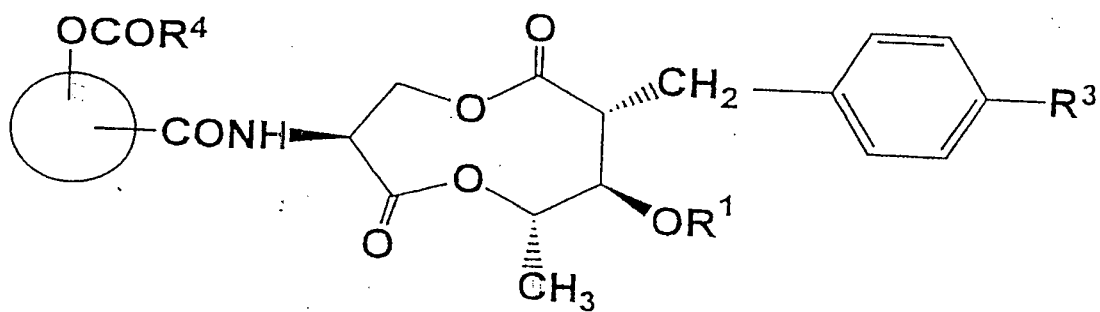
本発明において用いられるアシル化法は、水酸基のアシル化法のほとんどを適用することができる。例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中または無溶媒で安息香酸、 C_{1-6} 飽和または不飽和脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸等の酸無水物（例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水安息香酸等）とピリジン、トリエチルアミン等の第3級有機塩基との組み合わせ、あるいは対応酸塩化物（例えば塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ピバロイル、塩化ベンゾイル等）と上記第3級有機塩基と

の組み合わせ、あるいはまた対応遊離カルボン酸類やアミノ基を保護したアミノ酸などとジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱水縮合剤との組み合わせなどが有用である。

化学反応式 2 :



化合物A



化合物B

本発明の別の態様によれば、前記化合物Aに対して、コハク酸ジクロリド、ピメリン酸ジクロリドなどに代表されるジカルボン酸ジクロリド

$(\text{ClCO}(\text{CH}_2)_n\text{COCl}, n=2 \text{ 以上の整数})$ と反応させることができる。

この場合、化合物Aに対して、1モル当量あるいは若干過剰のクロリドを反応させるとモノクロリド体（化合物C）が効率よく生成することができる。

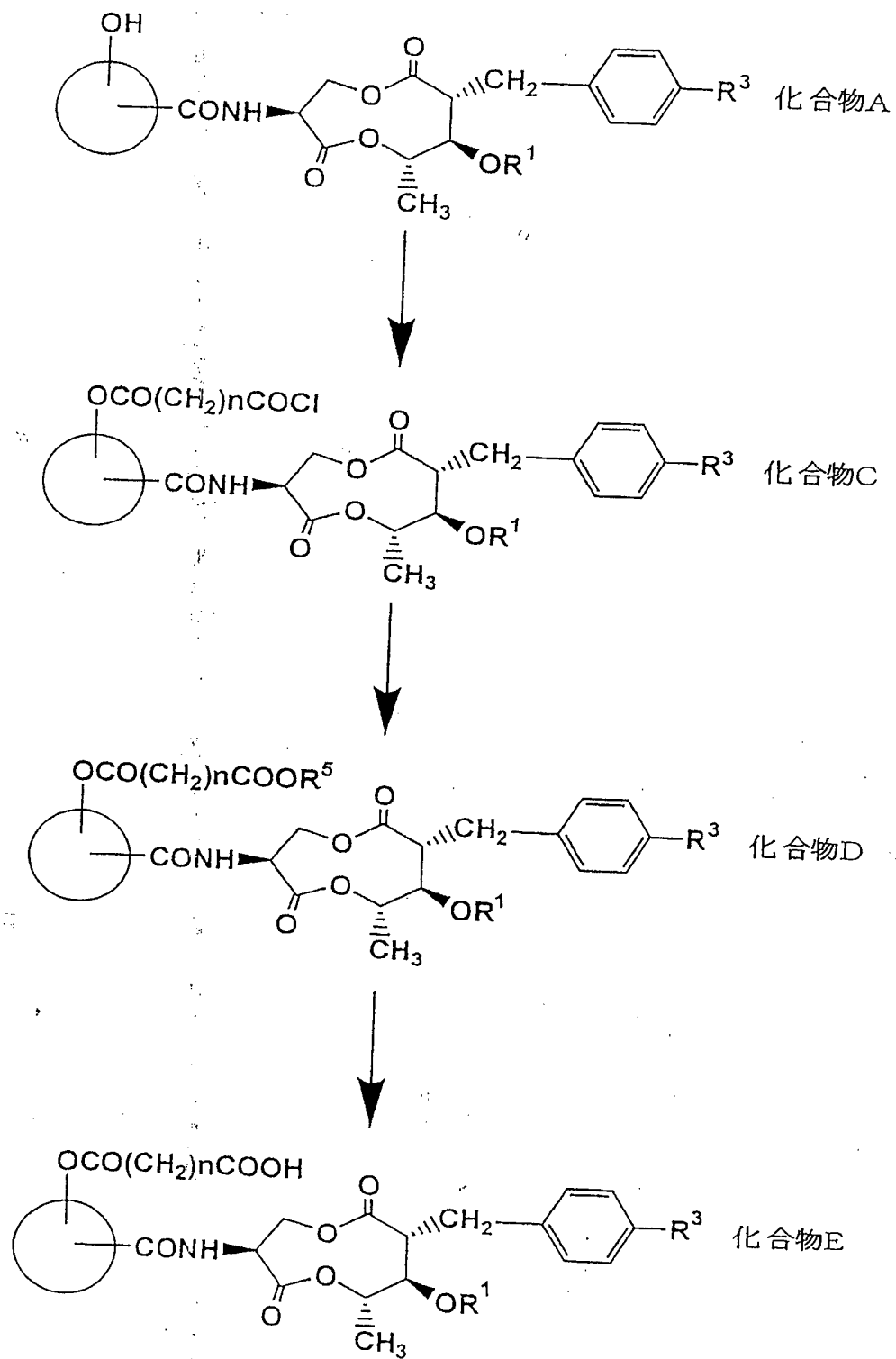
得られた化合物Cを単離精製することなく、引き続き適切な塩基存在下、アルコール類（ R^5OH ； R^5 は、置換あるいは無置換ベンジル基または C_{1-4} アルキル基を表す）を反応させると、対応するエステル体（化合物D）を生成することができる。

使用するアルコール類は、例えば、メタノール、エタノール、ベンジルアルコールなどの第1級アルコールの他、イソプロパノールなどの第2級アルコール、*t*-ブチルアルコールなどの第3級アルコール等が挙げられる。

得られた化合物Dは、それぞれのエステルの性格に応じた脱エステル化反応によって遊離カルボン酸タイプの化合物Eを生成することができる。

特に化合物Dがベンジルエステル体（ $\text{R}^5 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ）、*p*-ニトロベンジルエステル（ $\text{R}^5 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4 - \text{p} - \text{NO}_2$ ）の場合、通常の接触水素添加反応によって、分子内の官能性部分を損なうことなく容易に脱エステル化させることができるので、カルボキシル基を有する化合物Eを生成することができるので好ましい。この化学反応については、下記の化学反応式3に示す通りである。

化学反应式 3 :



本発明による上記反応により得られたアシル体（化合物B、化合物D、化合物E）は、UK-2の高い抗真菌活性を維持するとともに、アシル化によって化合物の光安定性が向上したものである。このことから、野外農場等に使用される農薬としては好ましい特性を有するものである。

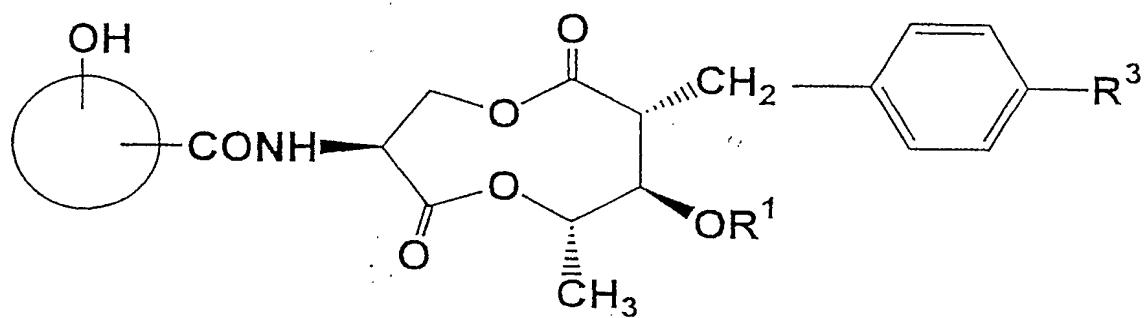
（5） R^2 の表す芳香族カルボン酸残基の有する水酸基のリン酸エステル化：

本発明の一の態様では、 R^1 および R^3 が式中で定義されたそれぞれの基であり、 R^2 が置換基としてホスホリルオキシ基を持つ芳香族カルボン酸残基である式（I）の化合物（化合物F； R^6 は C_{1-6} アルキル基またはフェニル基を表す）は以下の方法によっても製造できる。

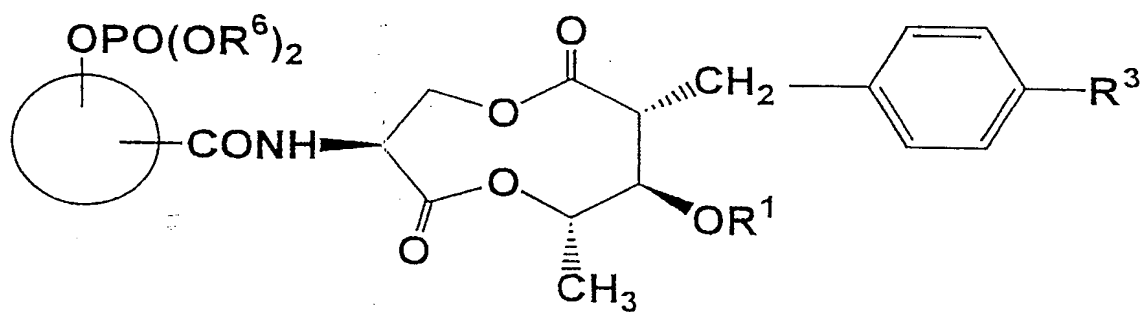
本発明の好ましい態様では、UK-2または、 R^1 および R^3 が式中で定義されたそれぞれの基であり、 R^2 が置換基として水酸基を持つ芳香族カルボン酸残基である式（I）の化合物（化合物A）に対して、水酸基のリン酸エステル化を行う。このリン酸エステル化反応によって、 R^2 の表す芳香族カルボン酸残基の有する水酸基がリン酸エステル化された対応する式（I）の化合物（化合物F）が好収率で得られる。この化学反応については、下記の化学反応式4に示す通りである。

本発明において用いるリン酸エステル化の方法としては、既知のリン酸エステル化のほとんどを適用することができる。例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中でピリジン、トリエチルアミン等の第3級有機塩基存在下、リン酸ジエステルモノクロリド（ジフェニルリン酸クロリド、ジエチルリン酸クロリド等）を用いて反応させることで行うことができる。本発明においては、反応促進剤としてジメチルアミノピリジンを加えることができる。

化学反応式 4



化合物A



化合物F

(6) ベンジル基のベンゼン環の化学修飾：

本発明の一の態様によれば、 R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 が芳香族カルボン酸残基であり、 R^3 がニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、またはN，N-ジアルキルアミノ基である式（I）の化合物は下記の化学反応（修飾）によって製造することができる。

本発明の好ましい態様によれば、上記の（2）または（3）の製造法で得られる化合物（例えば化合物A）のうち R^3 が水素原子である化合物（化合物G）を出発物質として用いる。化合物Gのベンジル基のベンゼン環に対して芳香環上の求電子ニトロ置換反応を行う。このニトロ置換反応によって、分解を起こすことなく、化合物Gのベンゼン環（パラ位）に選択的にニトロ基の導入された化合物H（式（I）において、 R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 が芳香族カルボン酸残基であり、 R^3 がニトロ基である化合物）を高収率で製造することができる。

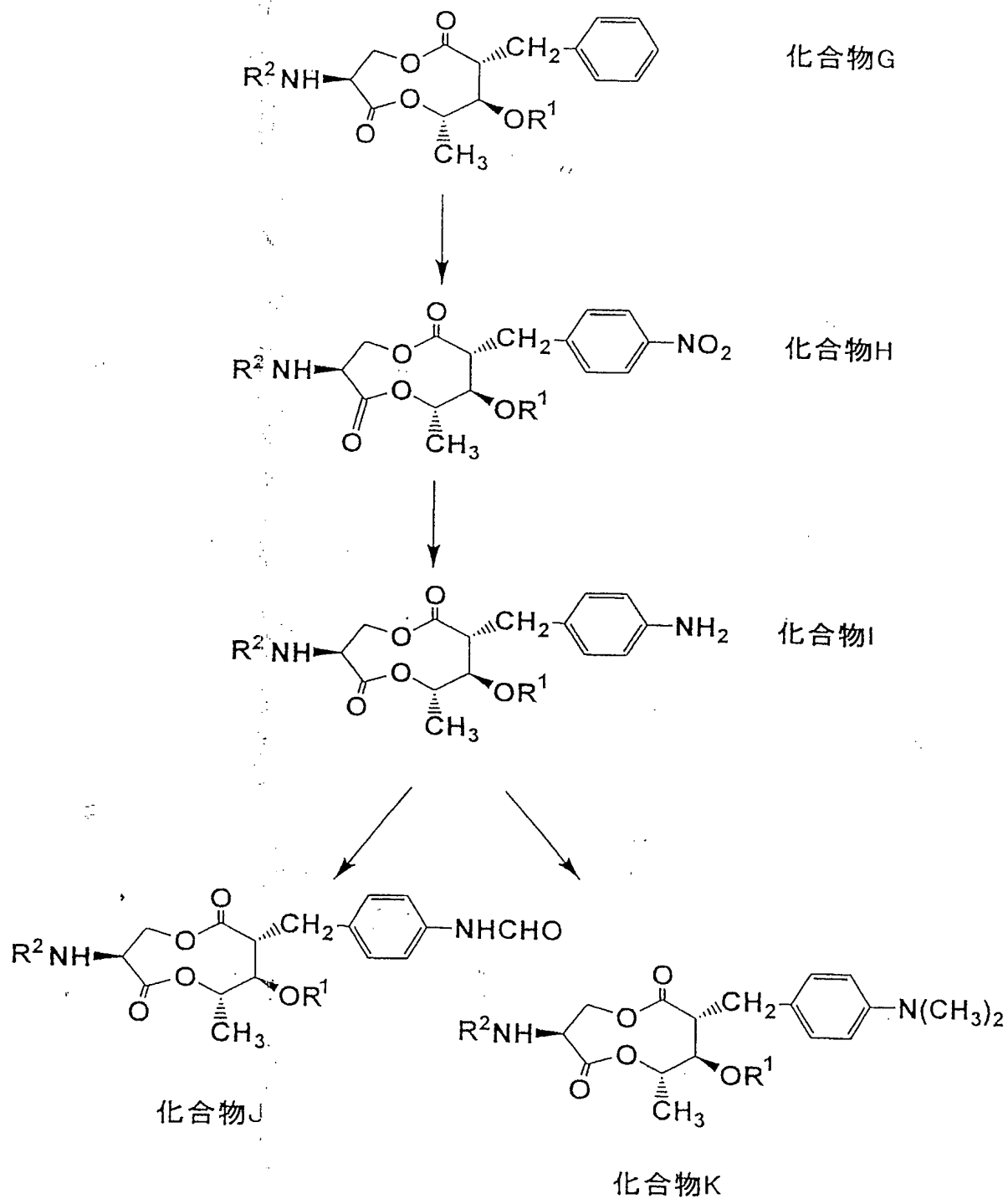
本発明において用いられるニトロ化反応は、通常汎用されている反応を用いることができる。本発明においては、低温化（ $-20^{\circ}\text{C} \sim -50^{\circ}\text{C}$ ）した塩化メレンやクロロホルム溶媒中において、強力ニトロ化剤である発煙硝酸を用いて行うことが好ましい。ニトロ化反応時間は、1時間～2時間で行うのが好ましい。

本発明の別の態様によれば、得られた化合物Hに対しては、通常の芳香族ニトロ化合物に対して行うことができる化学変換を適用することができる。例えば、化合物Hを公知の手段で還元することによってアミノ化合物（化合物I）を製造することができる。

得られた化合物Iに対しては、公知のN-アシル化（ホルミル化やアセチル化など）反応やN-アルキル化（N，N-ジメチル化やN，N-ジエチル化など）反応を行うことができる。これらの反応によって、式（I）において、 R^1 が式中で定義された基であり、 R^2 が芳香族カルボン酸残基であって、 R^3 がアミノ基（化合物I）、アシルアミノ基（ホルミル化の場合には、化合物J）またはN，

N-ジアルキルアミノ基（ジメチル化の場合、化合物K）である化合物が得られる。これらの化学反応については、下記の化学反応式5に示す通りである。

化学反応式5：



式（I）の化合物の用途／医薬組成物

本発明の一の態様では、前記の式（I）で表される化合物が、真菌由来の病害に対して強力な抗真菌活性を有し、かつ、病害の予防駆除の対象である人畜や農園芸植物に対して薬害を及ぼさない特質を有することに基礎を置くものである。

即ち、前記の式（I）で表される化合物は、UK-2を出発物質とし後述する化学反応を経ることによって、真菌に対して強い抗真菌活性を有し、抗真菌剤として、特に医療用抗真菌剤、農園芸用防カビ剤および工業用防カビ剤の有効成分としての性質を有するものである。

本発明による式（1）の化合物は、強い抗真菌活性や各種植物病に優れた予防あるいは治療効果を有する。従って、式（1）の化合物は、本化合物に感受性を有する真菌が原因である真菌感染症治療用の抗真菌剤をはじめ、農園芸用抗真菌剤または工業用抗真菌剤の有効成分として有用である。

本発明による式（I）の化合物を有効成分とする抗真菌剤は、経口および非経口（例えば、皮下投与、静注、筋注、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。

本発明による式（I）の化合物を有効成分とする真菌感染症治療用の抗真菌剤は、投与経路に応じた適切な剤形として提供されることが好ましい。

例えば、主として静注、筋注等の注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠等の経口剤、軟膏剤、ローション剤、膣座薬等の局所投与剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤等の種々に調製することが好ましい。

抗真菌剤として効果をより確実なものとするために、例えば、賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤等、の薬学上許容されるものを適宜選択し、組み合わせることによって製造することが望ましい。

使用可能な無毒性の上記添加剤は、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼ

ラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム等が挙げられる。

本発明による式(I)の化合物を含んでなる抗真菌剤の投与量は、症状や年齢、性別等を考慮し、個々の場合に応じて適宜決定することが好ましい。

従って、本発明による式(I)の化合物を含んでなる、治療薬または予防薬、とりわけ避妊薬または乳癌もしくは卵巣癌の治療薬は、静脈投与する場合、通常成人1日当たり約0.01~1000mg、好ましくは0.1~100mgで投与するのが望ましい。筋肉投与の場合には、通常成人1日当たり約0.01~1000mg、好ましくは0.1~100mg、で投与するのが望ましい。経口投与の場合には、通常成人1日当たり約0.5~2000mg、好ましくは1~1000mg、で投与するのが望ましい。これらの投与の何れの場合であっても、一日1回または数回に別けて投与することが望ましい。

本発明による式(I)の化合物を含んでなる農園芸用抗真菌剤は、種々の投与形態に合わせて、担体を用い、さらに必要に応じて適切な添加剤を配合して、適切な剤形とされて提供されることが好ましい。例えば粉剤、粒剤、顆粒剤などの固形剤、溶液、油剤、乳剤、水和剤、懸濁剤、エアゾール剤などの液剤に製剤し、液剤は適宜希釈する等して使用するのが好ましい。

好ましく用いられる担体としては、クレー、タルク、珪藻土、白土、炭酸カルシウム、無水珪酸、ベントナイト、硫酸ナトリウム、シリカゲル、有機酸塩類、糖類、澱粉、樹脂類、合成若しくは天然高分子等の固体粉末あるいは粒状担体、キシレン等の芳香族炭化水素原子類、ケロシン等の脂肪族炭化水素原子類、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、イソホロン等のケトン類、ラクタム類、ア

ニソール等のエーテル類、エタノール、プロパノール、エチレングリコール等のアルコール類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、水等の液体担体が挙げられる。

更に、製剤の効果をより確実にするために、乳化剤、分散剤、湿潤剤、結合剤、滑沢剤等の添加剤を目的に応じて適宜選択し、組み合わせるなどして用いることが望ましい。

そのような添加剤は、例えば非イオン性、イオン性の界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ガム類、ステアリン酸塩類、ワックス、糊料等が挙げられる。

本発明の農園芸用抗真菌剤においては、式（I）の化合物を、通常、粉剤の場合には0.01～10重量％程度、好ましくは0.1～5重量％程度、水和剤の場合には1～90重量％程度、好ましくは5～75重量％程度、粒剤の場合には0.01～40重量％程度、好ましくは0.1～20重量％程度、液剤の場合には1～60重量％程度、好ましくは5～40重量％程度、懸濁剤の場合には1～80重量％程度、好ましくは5～50重量％程度含有させる。

本発明の農園芸用抗真菌剤を使用するに当たっては、単独で使うことができるはもちろんであるが、殺菌剤、殺虫剤、除草剤、植物成長調節剤などの農薬、あるいは肥料、土壌改良剤などと併用して、若しくは混合剤として使用することもできる。

本発明による農園芸用抗真菌剤の適用量は、製剤の形態および施用する方法、目的、時期を考慮して適宜決定されるのが望ましい。具体的な適用量は、通常、有効成分である式（I）の化合物の量に換算して、イネいもち病防除の場合1 ha 当たり10～2000 g の範囲で適用されるのが好ましく、より好ましくは50～1000 g の範囲である。

本発明の農園芸用抗真菌剤は、農園芸植物のみならず、その成育環境（例えば、

圃場)や農園芸用機器にも施すことができる。

本発明の式(I)の化合物を工業用抗真菌剤として使用するには、種々の使用形態に合わせて、本発明の化合物を公知の担体および必要に応じて公知の補助剤とを組み合わせる製剤化すればよい。このような工業用抗真菌剤は、一般産業用製品およびこれらの製品の製造工程中で問題となる有害真菌の繁殖を防御し、有害真菌の汚染を防止するために使用されるものである。具体的には木材の表面汚染を防止する防黴剤、木材製品の腐朽菌対策剤、塗料に添加する防腐・防黴剤、壁装剤、高分子加工時に添加する防黴剤、皮革、繊維および織物の加工に用いる防黴剤などを例示することができる。

[実施例]

例1

(1) (2R, 3R, 4S, 7S)-7-Amino-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione : および (2) その p-トルエンスルホン酸塩 :

UK-2A 500 mg を塩化メチレン 50 mL に溶解し、氷冷下ピリジン 0.15 mL と五塩化リン 395 mg を加えて 1.5 時間加熱還流した。−30℃に冷却した後、あらかじめ 0℃に冷却したメタノール 50 mL を加えて 15 時間反応した。あらかじめ 0℃に冷却した塩化メチレン 200 mL と飽和重曹水 150 mL を加えて分液し、更に水層をジクロロメタン 20 mL で 2 回抽出して、合併した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 50 mL に溶かし、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 180 mg の酢酸エチル (50 mL) 溶液を室温にて加えた。析出してきた p-トルエンスルホン酸塩 (2) を濾取した。収量は 232 mg であった (収率 45%)。

この塩 87 mg を塩化メチレンと 5% 重曹水との混液に溶解し、分液して有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、標題化合物 (1) 51 mg (収率 86%) を得た。

標題化合物 (1)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : $\delta = 1.22$ (6H, d, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, $J = 6.1$, $4-\text{CH}_3$), 2.60 (1H, septet, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.76 (1H, dd, $J = 13.4$, 4.3 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 2.81 (1H, dd, $J = 13.4$, 9.5 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.02 (1H, td, $J = 4.3$, 9.5 , H-2), 3.82 (1H, bs, H-8), 4.41 , 4.51 (each 1H, each bs, NH_2), $4.70 \sim 5.30$ (4H, m, H-3, 4, 7, 8), $7.11 \sim 7.23$ (5H, m, C_6H_5)

MS (EI) : $m/z = 363$ (M)

p-トルエンスルホン酸塩 (2)

$^1\text{H-NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) : $\delta = 1.17$ (6H, d, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, $J = 5.86$, $4-\text{CH}_3$), 2.30 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$), $2.60 \sim 2.80$ (3H, m, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $3.00 \sim 3.20$ (1H, m, H-2), 3.50 (1H, bs, H-8), 4.52 (1H, dd, $J = 5.5$, 8.4 , H-8), $4.90 \sim 5.20$ (3H, m, H-3, 4, 7), 7.11 (2H, d, $J = 7.6$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$), $7.14 \sim 7.30$ (5H, m, C_6H_5), 7.48 (2H, d, $J = 8.1$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$)

例2

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-Amino-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione tosylate :

メタノールをイソブタノールに代えた以外は例1と同様の方法にて標題化合物 (収率 41%) を得た。

例3

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-Benzoyloxycarbonylamino-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

UK-2A 100 mg を塩化メチレン 10 mL に溶解し、氷冷下ピリジン 32 mg と五塩化リン 83 mg を加えて、1.5 時間加熱還流した。次いで -30°C に冷却した後、あらかじめ 0°C に冷却したメタノール 10 mL を加えて室温で 3 時間反応した。反応液にあらかじめ 0°C に冷却した塩化メチレン 50 mL と飽和重曹水 50 mL を加えて分液し、更に水層を塩化メチレン 20 mL で 2 回抽出して、合併した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩化メチレン 5 mL に溶解し、氷冷下ピリジン $46\ \mu\text{L}$ と塩化ベンジルオキシカルボニル $84\ \mu\text{L}$ を加えて室温で 20 分反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）にて精製し、標題化合物 45 mg（収率 48%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, d, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J = 6.2$, 4-CH_3), $2.50 \sim 2.80$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.80 \sim 3.00$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.45 (1H, bs, H-8), $4.80 \sim 5.00$ (2H, m, H-4, 7), 5.09 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}$), $5.00 \sim 5.30$ (2H, m, H-3, 8), 5.45 (1H, d, $J = 7.8$, CONH), $7.09 \sim 7.33$ (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$)

MS (EI) : $m/z = 497$ (M)

例 4

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(2-Hydroxynicotinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

例 1 (2) 40 mg、2-ヒドロキシニコチン酸 20 mg 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 20 mg をピリジン 2 mL に溶解し、これに 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 29 mg のテトラヒドロフラン (THF、2 mL) 溶液を加えて、室温で 3 時間反応した。反応液に塩化メチレンと水を加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 4 : 1) にて精製し、標題化合物 28 mg (収率 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.24$ (6H, d, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, $J = 6.2$, $4-\text{CH}_3$), $2.58 \sim 2.73$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.89 \sim 3.05$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.63 (1H, bs, H-8), $4.94 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.18 \sim 5.25$ (2H, m, H-3, H-7), 5.40 (1H, bs, H-8), 6.55 (1H, t, $J = 6.8$, H-5'), $7.12 \sim 7.29$ (5H, m, C_6H_5), 7.63 (1H, dd, $J = 6.8, 2.2$, H-4'), 8.57 (1H, dd, $J = 6.8, 2.2$, H-6'), 10.31 (1H, d, CONH, $J = 6.8$), 12.78 (1H, s, OH)

MS (TSP) : $m/z = 485$ (M+H)

例5

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(6-Hydroxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を6-ヒドロキシピコリン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物 (収率52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.05 \sim 1.34$ (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), $2.60 \sim 2.75$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.87 \sim 3.05$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.73 (1H, bs, H-8), 4.46 (1H, d, OH, $J=8.9$), $4.94 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.18 \sim 5.32$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.78 (1H, d, $J=8.9$, aromatic (pyridine ring)), $7.12 \sim 7.30$ (8H, m, aromatic (pyridine ring, C_6H_5)), 7.58 (1H, dd, $J=7.0, 2.2$, aromatic (pyridine ring)), 8.18 (1H, d, $J=7.3$, CONH,)

MS (TSP) : $m/z = 485$ (M+H)

例6

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(2,4-Dihydroxypyrimidine-5-carboxylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を2,4-ジヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物 (収率23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.05 \sim 1.32$ (9H, m, 4- CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.59 \sim 2.72$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.60 (1H, bs, H-8), 4.22 (1H, bd, OH), $4.90 \sim 5.40$

(4H, m, H-3, 4, 7, 8), 7.11~7.26 (8H, m, C₆H₅),
8.51 (1H, s, aromatic (pyrimidine ring)),
9.29 (1H, d, J=7.3, CONH)

MS (TSP) : m/z = 502 (M+H)

例7

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-2-methylquinoline-4-carboxylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3-ヒドロキシ-2-メチル-4-キノリンカルボン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物 (収率12%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1.20~1.40 (9H, 4-CH₃,
CH(CH₃)₂), 2.77 (3H, s, CH₃ (quinoline)),
4.80~5.40 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 6.80~8.00
(10H, m, aromatic), 11.34 (1H, s, OH)

MS (TSP) : m/z = 549 (M+H)

例8

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-2-quinoxalinecarboxylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物 (収率27%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1.23~1.37 (9H, m, J=7.1,
1.1, CH(CH₃)₂, 4-CH₃), 2.60~2.75 (2H, m, CH
(CH₃)₂, C₆H₅CH₂), 2.90~3.10 (2H, m, H-2, C₆H₅
CH₂), 3.66 (1H, bs, H-8), 4.99~5.51 (4H, m,
H-3, 4, 7, 8), 7.13~8.12 (10H, m, CONH,
aromatic (benzene ring)), 11.78 (1H, s, O

H)

MS (TSP) : $m/z = 536$ (M+H)例 9

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3, 6-dihydroxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3, 6-ジヒドロキシピコリン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物 (収率22%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, m, $J = 2.5, 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (3H, d, $J = 6.3$, $4-\text{CH}_3$), $2.60 \sim 2.73$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.90 \sim 3.05$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.70 (1H, bs, H-8), $4.93 \sim 4.99$ (1H, m, H-4), $5.13 \sim 5.25$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.82 (1H, d, $J = 5.4$, H-5'), $7.12 \sim 7.30$ (5H, m, C_6H_5), 7.33 (1H, d, $J = 5.4$, H-6'), 8.49 (1H, d, $J = 8.4$, CONH), 11.35 (1H, s, OH)

MS (TSP) : $m/z = 501$ (M+H)例 10

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzoyloxy-4, 6-dimethoxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3-ベンジルオキシ-4, 6-ジメトキシピコリン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物 (収率92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.22$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $2.60 \sim 2.72$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.49 (1H, bs, H-8),

3. 32, 3. 92 (each 3H, each s, 4' -OCH₃, 6' -OCH₃), 4. 90~5. 00 (1H, m, H-4), 5. 10 (2H, s, C₆H₅CH₂O), 5. 18~5. 30 (3H, m, H-3, 7, 8), 6. 33 (1H, s, H-5'), 7. 12~7. 50 (10H, m, C₆H₅CH₂, C₆H₅CH₂O), 8. 34 (1H, d, J=8. 4, CONH)

MS (TSP) : m/z = 635 (M+H)

例11

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzoyloxy-4, 5-dimethoxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3-ベンジルオキシ-4, 5-ジメトキシピコリン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物 (収率97%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ=1. 23 (6H, dd, J=1. 6, 7. 3, CH(CH₃)₂), 1. 31 (3H, d, J=6. 8, 4-CH₃), 2. 60~2. 72 (2H, m, C₆H₅CH₂, CH(CH₃)₂), 2. 90~3. 00 (2H, m, H-2, C₆H₅CH₂), 3. 49 (1H, bs, H-8), 3. 96, 3. 99 (each 3H, each s, 4' -OCH₃, 5' -OCH₃), 4. 90~5. 00 (1H, m, H-4), 5. 10 (2H, s, C₆H₅CH₂O), 5. 18~5. 30 (3H, m, H-3, 7, 8), 7. 12~7. 52 (10H, m, C₆H₅CH₂, C₆H₅CH₂O), 8. 06 (1H, s, H-6'), 8. 31 (1H, d, J=8. 4, CONH)

MS (TSP) : m/z = 635 (M+H)

例12

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-4, 6-dimethoxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

例10の化合物64mgに10%パラジウム-炭素7mgを加え、窒素置換した

後メタノール30mlを加えた。更に水素置換した後激しく攪拌し反応させた。

1時間後触媒を濾去し、さらに触媒を1N-塩酸で洗浄した。塩化メチレンで抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して標題化合物5.0mg (収率9.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $2.60 \sim 2.72$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.58 (1H, bs, H-8), 3.89 (6H, s, $4'-\text{OCH}_3$, $6'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.10 \sim 5.40$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.30 (1H, s, H-5'), $7.11 \sim 7.33$ (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 8.35 (1H, d, $J = 8.4$, CONH), 11.44 (1H, s, $3'-\text{OH}$)

MS (TSP) : $m/z = 545$ (M+H)

例13

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-4,5-dimethoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例10の化合物を例11の化合物に代えた以外は例12と同様の方法にて標題化合物 (収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $2.60 \sim 2.72$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.80 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.58 (1H, bs, H-8), $3.98, 4.03$ (each 3H, each s, $4'-\text{OCH}_3$, $5'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.10 \sim 5.40$

37

(3H, m, H-3, 7, 8), 7.11~7.27 (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7.81 (1H, s, H-6'), 8.37 (1H, d, $J=8.4$, CONH), 11.70 (1H, s, 3'-OH)

MS (TSP) : $m/z = 545$ (M+H)

例14

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzyloxy-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例13の化合物500mgをアセトン25mlに溶解し、無水炭酸カリウム134mg次いで臭化ベンジル136 μ lを加え、60℃にて3時間加熱した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル=1:1）にて精製し、標題化合物319mg（収率39%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=1.23$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (3H, d, $J=6.8$, 4- CH_3), 2.58~2.71 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.88~3.02 (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.52 (1H, bs, H-8), 3.91 (3H, s, 4'- OCH_3), 4.90~5.00 (1H, m, H-4), 5.10 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 5.18~5.35 (3H, m, H-3, 7, 8), 6.94 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), 7.12~7.52 (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 8.25 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.38 (1H, d, $J=8.4$, CONH)

MS (TSP) : $m/z = 605$ (M+H)

例15

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzyloxy-4-methoxypicolinylamino-N-oxide)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例14の化合物 315mgを塩化メチレン15mlに溶解し、m-過安息香

酸 (70%) 385 mg を加えて、室温にて5時間反応した。反応液を5%重曹水次いで10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=20:1~10:1) にて精製し、標題化合物 277 mg (収率86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.23 (6H, dd, J = 1.6, 7.3, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.28 (3H, d, J = 6.8, 4- CH_3), 2.56~2.70 (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.86~3.02 (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.56 (1H, bs, H-8), 3.93 (3H, s, 4'- OCH_3), 4.89~4.95 (1H, m, H-4), 5.12 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 5.09~5.40 (3H, m, H-3, 7, 8), 6.82 (1H, d, J = 5.4, H-5'), 7.10~7.48 (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 8.05 (1H, d, J = 5.4, H-6'), 9.00 (1H, d, J = 8.4, CONH)

MS (TSP) : m/z = 621 (M+H)

例 16

(1) (2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzoyloxy-4-methoxy-6-acetoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione : および

(2) (2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzoyloxy-6-hydroxy-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

例 15 の化合物 277 mg を無水酢酸 25 ml に溶解し、80℃にて2.5時間加熱した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) にて精製し、標記化合物 (1) 30 mg (収率10%) および標記化合物 (2) 9 mg (収率3%) を得た。

標題化合物 (1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=1.23$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J=6.8$, $4-\text{CH}_3$), 2.33 (3H, s, $6'-\text{OCOCH}_3$), $2.50\sim 2.72$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90\sim 2.99$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.91 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90\sim 5.00$ (1H, m, H-4), 5.06 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), $5.08\sim 5.40$ (3H, m, H-3, 7, 8), 7.12 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), $7.13\sim 7.57$ (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 7.50 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.13 (1H, d, $J=8.4$, CONH)

MS (TSP) : $m/z=663$ (M+H)

標題化合物 (2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=1.18$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (3H, d, $J=6.8$, $4-\text{CH}_3$), $2.50\sim 2.70$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.86\sim 3.02$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-8), 3.86 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.80\sim 5.23$ (6H, m, H-3, 4, 7, 8, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 6.02 (1H, s, H-5'), $7.04\sim 7.29$ (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 8.49 (1H, d, $J=7.2$, CONH)

MS (TSP) : $m/z=621$ (M+H)

例17

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Hydroxy-6-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

2-ヒドロキシニコチン酸を3-ヒドロキシー6-メトキシピコリン酸に代えた以外は例4と同様の方法にて標題化合物16mg (収率16%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 2.5, 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$, 4- CH_3), $2.60 \sim 2.75$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.62 (1H, bs, H-8), 3.94 (3H, s, 6'- OCH_3), $4.97 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.16 \sim 5.30$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.87 (1H, d, $J = 5.1$, H-5'), $7.12 \sim 7.28$ (5H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 7.98 (1H, d, $J = 5.1$, H-6'), 8.59 (1H, d, $J = 8.1$, CONH), 11.78 (1H, s, 3'-OH)

MS (FAB) : $m/z = 515$ (M+H)

例18

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Acetoxy-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

UK-2A 6.32gをピリジン80mLに溶解し、氷冷下にて無水酢酸2.5mLを加えて、室温で3時間反応した。反応液を減圧濃縮乾固し、白色固体として標題化合物6.7g (収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.24$ (6H, d, $J = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J = 6.2$, 4- CH_3), 2.38 (3H, s, OCOCH_3), 2.61 (1H, septet, $J = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.70 (1H, d, $J = 11.4$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$),

2. 87~2. 99 (2H, m, H-2, $C_6H_5CH_2$), 3. 57 (1H, bs, H-8), 3. 90 (3H, s, OCH_3), 4. 96 (1H, dq, $J=9.5$, 6. 2, H-4), 5. 14 (1H, t, $J=8.4$, H-7), 5. 20 (1H, t, $J=9.5$, H-3), 5. 34 (1H, bs, H-8), 7. 01 (1H, d, $J=5.5$, H-5'), 7. 11~7. 28 (5H, m, C_6H_5), 8. 32 (1H, d, $J=5.5$, H-6'), 8. 63 (1H, d, CONH, $J=8.4$)

MS (TSP) : $m/z = 557$ (M+H)

例19

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Benzoyloxy-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5, 9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1, 6-cyclononanedione :

UK-2A 50 mg をピリジン 5 mL に溶解し、氷冷下塩化ベンゾイル 27 mg を加えて室温で2時間反応した。反応液を塩化メチレンで稀釈し、水洗を2回行った後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) にて精製し、標題化合物 33 mg (収率 55%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : $\delta = 1.22$ (6H, d, $J=7.1$, $CH(CH_3)_2$), 1. 27 (3H, d, $J=6.0$, 4- CH_3), 2. 50~2. 70 (2H, m, $CH(CH_3)_2$, $C_6H_5CH_2$), 2. 80~3. 00 (2H, m, H-2, $C_6H_5CH_2$), 3. 60 (1H, bs, H-8), 3. 89 (3H, s, OCH_3), 4. 90~5. 30 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 7. 06 (1H, d, $J=5.5$, H-5'), 7. 09~7. 26 (5H, m, $CH_2C_6H_5$), 7. 48~7. 66, 8. 20~8. 23 (3H, 2H, m, COC_6H_5), 8. 38 (1H, d, $J=5.5$, H-6'), 8. 66 (1H, d, $J=8.2$, CONH)

MS (TSP) : $m/z = 619$ (M+H)

例20

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-Isopropoxyloxycarbonyloxy-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

UK-2A 50 mg を塩化メチレン 5 mL に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 1 mL とクロロ蟻酸イソプロピル 1 mL を加えて室温で1時間反応した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水洗を2回行った後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して標題化合物 58 mg (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.20 \sim 1.40$ (15H, m, $\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), $2.50 \sim 2.80$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.80 \sim 3.10$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.60 (1H, bs, H-8), 3.92 (3H, s, OCH_3), $4.93 \sim 5.40$ (5H, m, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, H-3, 4, 7, 8), 7.02 (1H, d, $J = 5.5$, H-5'), $7.11 \sim 7.29$ (5H, m, C_6H_5), 8.33 (1H, d, $J = 5.5$, H-6'), 8.58 (1H, d, $J = 8.2$, CONH)

MS (TSP) : $m/z = 601$ (M+H)

例21

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(3-Methoxycarbonylpropionyloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :
コハク酸クロリド 0.22 mL と塩化メチレン 5 mL との混合物に氷冷下UK-2A 100 mg とトリエチルアミン 0.27 mL との塩化メチレン (20 mL) 溶液を滴下した。室温で2時間反応した後、再び氷冷してメタノール 10 mL を加え室温で1時間反応した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水洗を2回行った後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフイー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）にて精製し、標題化合物53mg（収率44%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.23 (6H, d, J = 7.1, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (3H, d, J = 6.0, 4- CH_3), 2.50 ~ 3.10 (8H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.72 (3H, s, COOCH_3), 3.90 (3H, s, OCH_3), 4.90 ~ 5.40 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 7.00 (1H, d, J = 5.4, H-5'), 7.11 ~ 7.28 (5H, m, C_6H_5), 8.32 (1H, d, J = 5.4, H-6'), 8.62 (1H, d, J = 8.4, CONH)

MS (FAB) : m/z = 629 (M+H)

例22

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(3-Benzoyloxycarbonylpropionyloxy)-4-methoxypicoliny lamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

UK-2A 100mg、コハク酸モノベンジルエステル49mg及び4-ジメチルアミノピリジン55mgを塩化メチレン20mLに溶解し、氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド60mgを加えて室温で6時間反応した。析出物を濾去して濾液を1N塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）にて精製し、標題化合物92mg（収率69%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 1.24 (6H, d, J = 7.1, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, J = 6.0, 4- CH_3), 2.58 ~ 3.07 (8H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.86 (3H, s, OCH_3), 5.16 (2H, s, $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.90 ~ 5.40 (4H, m,

H-3, 4, 7, 8), 6.99 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), 7.11~7.37 (10H, m, $C_6H_5 \times 2$), 8.31 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.61 (1H, d, $J=8.4$, CONH)

MS (FAB) : $m/z = 705$ (M+H)

例23

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(4-Methoxycarbonylbutyryloxy)-4-methoxypicolinyllamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

コハク酸クロリドをグルタル酸クロリドに代えた以外は例21と同様の方法にて標題化合物 (収率20%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $CH(CH_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J=6.8$, 4- CH_3), 2.09 (2H, q, $J=7.3$, $CH_2CH_2CH_2$), 2.50, 2.75 (each 2H, each t, each $J=7.3$, $CH_2CH_2CH_2$), 2.58~2.70 (2H, m, $CH(CH_3)_2$, $C_6H_5CH_2$), 2.90~3.00 (2H, m, $C_6H_5CH_2$, H-2), 3.60 (1H, bs, H-8), 3.69 (3H, s, $COOCH_3$), 3.89 (3H, s, 4'- OCH_3), 4.90~5.00 (1H, m, H-4), 5.10~5.40 (3H, m, H-3, 7, 8), 7.00 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), 7.10~7.28 (5H, m, C_6H_5), 8.32 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.61 (1H, d, $J=8.4$, CONH)

MS (ESI) : $m/z = 643$ (M+H)

例24

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(5-Methoxycarbonylvaleryloxy)-4-methoxypicolinyllamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

コハク酸クロリドをアジピン酸クロリドに代えた以外は例21と同様の方法に

て標題化合物 (収率57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=1.23$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J=6.8$, $4-\text{CH}_3$), $1.59 \sim 1.67$, $1.78 \sim 1.86$ (each 2H, each m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $2.23 \sim 2.48$ (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $2.56 \sim 2.99$ (4H, m, H-2, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.62 (3H, s, COOCH_3), 3.88 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.93 \sim 4.99$ (1H, m, H-4), $5.16 \sim 5.32$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.99 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), $7.10 \sim 7.28$ (5H, m, C_6H_5), 8.30 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.59 (1H, d, $J=8.4$, CONH)

$\text{MS (ESI)} : m/z = 657 \text{ (M+H)}$

例25

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(6-Methoxycarbonylhexanoyloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

コハク酸クロリドをピメリン酸クロリドに代えた以外は例21と同様の方法にて標題化合物 (収率85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=1.23$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J=6.8$, $4-\text{CH}_3$), $1.35 \sim 1.84$ (6H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), $2.29 \sim 2.38$ (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), $2.58 \sim 2.70$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.67 (3H, s, COOCH_3), 3.89 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.1$

0 (1H, m, H-4), 5.10~5.30 (3H, m, H-3, 7, 8),
7.00 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), 7.10~7.28 (5H, m,
 C_6H_5), 8.32 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.62 (1H, d,
 $J=8.4$, CONH)

MS (ESI) : $m/z = 671$ (M+H)

例 2 6

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(8-Methoxycarbonyloctanoyloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

コハク酸クロリドをアゼライン酸クロリドに代えた以外は例 2 1 と同様の方法にて標題化合物 (収率 24%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $CH(CH_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J=6.8$, 4- CH_3), 1.30~1.90 (10H, m, $CH_2(CH_2)_5CH_2$), 2.27~2.37 (4H, m, $CH_2(CH_2)_5CH_2$), 2.50~2.80 (2H, m, $CH(CH_3)_2$, $C_6H_5CH_2$), 2.80~3.10 (2H, m, $C_6H_5CH_2$, H-2), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.66 (3H, s, $COOCH_3$), 3.89 (3H, s, 4'- OCH_3), 4.90~5.00 (1H, m, H-4), 5.10~5.40 (3H, m, H-3, 7, 8), 7.00 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), 7.10~7.26 (5H, m, C_6H_5), 8.31 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.61 (1H, d, $J=8.4$, CONH)

MS (ESI) : $m/z = 699$ (M+H)

例 2 7

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(9-Methoxycarbonylnonanoyloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

コハク酸クロリドをセバシン酸クロリドに代えた以外は例21と同様の方法にて標題化合物(収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $1.31 \sim 1.80$ (12H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$), $2.28 \sim 2.33$ (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$), $2.50 \sim 2.70$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), $2.90 \sim 3.00$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, H-2), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.66 (3H, s, COOCH_3), 3.89 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), $5.10 \sim 5.40$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.99 (1H, d, $J = 5.4$, H-5'), $7.10 \sim 7.28$ (5H, m, C_6H_5), 8.31 (1H, d, $J = 5.4$, H-6'), 8.62 (1H, d, $J = 8.4$, CONH)

MS (ESI) : $m/z = 713$ (M+H)

例28

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(4-Benzoyloxycarbonylbutyryloxy)-4-methoxypicolinyl amino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

グルタル酸クロリド0.064mlを含む塩化メチレン溶液6mlに、ベンジルアルコール0.052ml及びトリエチルアミン0.083mlを含む塩化メチレン溶液2mlを氷冷下滴下した。同温で30分攪拌した後、UK-2A 100mg及びトリエチルアミン0.14mlを含む塩化メチレン溶液2mlを滴下し、氷冷下3時間反応した。反応液に水を加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン=1:1)にて精製し、標題化合物122mg(収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.24$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), 2.11 (2H, q, $J = 7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $2.40 \sim 2.70$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.55 , 2.75 (each 2H, each t, each $J = 7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), $2.80 \sim 3.10$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.86 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), 5.14 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), $5.10 \sim 5.35$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.99 (1H, d, $J = 5.4$, H-5'), $7.10 \sim 7.37$ (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 8.31 (1H, d, $J = 5.4$, H-6'), 8.60 (1H, d, $J = 8.4$, CONH)

MS (FAB) : $m/z = 719$ (M+H)

例 29

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(5-Benzylloxycarbonylvaleryloxy)-4-methoxypicolinyl amino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

グルタル酸クロリドをアジピン酸クロリドに代えた以外は例 28 と同様の方法にて標題化合物 (収率 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, $4-\text{CH}_3$), $1.70 \sim 1.80$ (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), $2.30 \sim 2.50$ (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), $2.60 \sim 2.70$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.80 \sim 3.00$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.85 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), 5.12 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), $5.10 \sim 5.40$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.98 (1H, d,

$J = 5.4$, $H-5'$), $7.10 \sim 7.35$ (10H, m, $C_6H_5CH_2$, $C_6H_5CH_2O$), 8.31 (1H, d, $J = 5.4$, $H-6'$), 8.60 (1H, d, $J = 8.4$, CONH)

MS (FAB) : $m/z = (M+H)$

例30

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(6-Benzylloxycarbonylhexanoyloxy)-4-methoxypicoliny-lamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

グルタル酸クロリドをピメリン酸クロリドに代えた以外は例28と同様の方法にて標題化合物 (収率62%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) : $\delta = 1.23$ (6H, dd, $J = 1.6, 7.3$, $CH(CH_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J = 6.8$, $4-CH_3$), $1.37 \sim 1.86$ (6H, m, $CH_2(CH_2)_3CH_2$), $2.31 \sim 2.45$ (4H, m, $(CH_2(CH_2)_3CH_2)$), $2.58 \sim 2.71$ (2H, m, $C_6H_5CH_2$, $CH(CH_3)_2$), $2.91 \sim 2.99$ (2H, m, $H-2$, $C_6H_5CH_2$), 3.55 (1H, bs, $H-8$), 3.87 (3H, s, $4'-OCH_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, $H-4$), 5.11 (2H, s, $C_6H_5CH_2O$), $5.11 \sim 5.40$ (3H, m, $H-3, 7, 8$), 6.99 (1H, d, $J = 5.4$, $H-5'$), $7.10 \sim 7.36$ (10H, m, $C_6H_5CH_2$, $C_6H_5CH_2O$), 8.31 (1H, d, $J = 5.4$, $H-6'$), 8.61 (1H, d, $J = 8.4$, CONH)

MS (FAB) : $m/z = 747 (M+H)$

例31

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(9-Benzylloxycarbonylnonanoyloxy)-4-methoxypicoliny-lamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

グルタル酸クロリドをセバシン酸クロリドに代えた以外は例28と同様の方法

にて標題化合物 (収率53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=1.23$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (3H, d, $J=6.8$, $4-\text{CH}_3$), $1.30 \sim 1.90$ (12H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$), $2.30 \sim 2.38$ (4H, m, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2$), $2.61 \sim 2.68$ (2H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $2.90 \sim 3.05$ (2H, m, H-2, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.88 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-4), 5.11 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), $5.11 \sim 5.35$ (3H, m, H-3, 7, 8), 6.99 (1H, d, $J=5.4$, H-5'), $7.10 \sim 7.36$ (10H, m, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$), 8.31 (1H, d, $J=5.4$, H-6'), 8.60 (1H, d, $J=8.4$, CONH)

MS (FAB) : $m/z = 789$ (M+H)

例32

(2R, 3R, 4S, 7S)-7-(3-(4-Butyloxycarbonylbutyryloxy)-4-methoxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione :

ベンジルアルコールをn-ブタノールに代えた以外は例28と同様の方法にて標題化合物 (収率53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=1.23$ (6H, dd, $J=1.6, 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (3H, d, $J=6.8$, $4-\text{CH}_3$), $1.37 \sim 1.46$, $1.57 \sim 1.65$, $2.04 \sim 2.11$ (9H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), $2.37 \sim 2.51$ (4H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), $2.58 \sim 2.77$ (2H, m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.55 (1H, bs, H-8), 3.89 (3H, s, $4'-\text{OCH}_3$), $4.90 \sim 5.00$ (1H, m, H-